

OCTROOIRAAD

PRIJS f 2,50



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No.

6610324

Klasse 124 hc 5 b 6 a 0 + b 3 d 0
+ 2 + (30 h 32 b 2).

Int. Cl. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 22 juli 1966, Datum van ter inzagelegging: 24 januari 1967.
15 uur 15 min.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach an der Riss, Bondsrepubliek Duitsland

Gemachtigde: Octrooibureau Vriesendorp & Gaade (Ir. C. M. R. Davidson c.s.)
Dr. Kuyperstraat 6, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 23 juli 1965 Bondsrepubliek Duitsland
T 29.055 IVd/12p

Korte aanduiding: "Werkwijze ter bereiding van nieuwe
4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-5.4-c pyridinen"

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van nieuwe 4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-5.4-c pyridinen van de algemene formule I van de zouten daarvan met fysiologisch verenigbare anorganische en organische zuren. In formule I is R_1 een waterstof-
5 atoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen, een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbon- of sulfonzuur, een carbamoyl- of een amidinorest, R_2 een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest of tezamen met het stikstofatoom en R_1 een heterocyclische ring, die eventueel door
10

6610324

een verder heteroatoom is onderbroken en/of door een hydroxylgroep, een lager alkyl- of fenylgroep kan zijn gesubstitueerd, R_3 een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen of een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbon- of sulfonzuur, een carbamoyl-, thiocarbamoyl- of amidinorest.

De bij de definitie van de resten R_1 - R_3 genoemde alkylresten kunnen eventueel zijn gesubstitueerd door een hydroxyl-, alkoxy- of cycloalkylgroep, een carboxyl-, carbalkoxy- of aminocarbonylrest.

Die hierboven bij R_1 - R_3 genoemde aromatische ringen kunnen eveneens gesubstitueerd zijn door halogeenatomen, hydroxyl-, alkyl-, alkoxy-, alkyl-thio-, alkylsulfonyl-, alkyleendioxy-, amino-, alkyl-amino-, acylamino- of aminosulfonylgroepen.

R_4 en R_5 , die al of niet hetzelfde kunnen zijn, stellen waterstofatomen, lager alkyl-, aryl- of aralkylresten en A is een koolstofstikstofbinding of een tweewaardige alifatische koolwaterstofrest met 1 - 3 koolstofatomen.

Volgens de werkwijze van de uitvinding bereidt men de nieuwe verbindingen door omzetting van een halogeenwaterstofzuur zout van een 3-broompiperidon-(4) van de formule II, waarin de resten R_3 - R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben met een gesubstitueerd thioureum of een gesubstitueerd thioamide van de formule III, waarin R_1 , R_2 en A de hierboven aangegeven betekenis hebben.

De omzetting vindt met voordeel plaats in een oplosmiddel bij temperaturen tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel, eventueel bij aanwezigheid van een zuurbindend middel. Als oplosmiddel kan men water, alifatische alkoholen of mengsels van alifatische alkoholen en water of aromatische koolwaterstoffen gebruiken, als zuurbindende middelen anorganische basen, zoals natrium- of kaliumcarbonaat of tertiaire organische basen, zoals triethylamine of pyridine; de laatste kunnen, in overmaat gebruikt, tegelijkertijd als oplosmiddel dienen. De omzetting kan echter ook in afwezigheid van een oplosmiddel door samensmelten worden uitgevoerd.

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen verbindingen kunnen eventueel volgens gebruikelijke methoden worden omgezet in hun zuuradditieconen met een fysiologisch verenigbaar anorganisch of organisch zuur. Als suuren kunnen bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, barnsteenzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, adipinezuur, maleinezuur of fumiczuur worden gebruikt.

Wanneer verbindingen van de formule I worden verkregen, waarin R₃ een acylrest, een alifatisch of aromatisch carboxzuur voorstelt en R₁ geen acylrest van een alifatisch of aromatisch carboxzuur is, kunnen deze eventueel later door verzeping op bekende wijze in verbindingen worden omgezet, waarin R₃ een waterstofatoom voorstelt.

Aan de andere kant kunnen verbindingen, waarin R₃ een waterstofatoom voorstelt eventueel later op gebruikelijke wijze worden omgezet in verbindingen, waarin R₃ een van de andere hierboven genoemde betrekkingen bezit, met uitzondering van een alkylrest.

De als uitgangsstoffen gebruikte broompiperidonen van de formule II zijn ten dele uit de literatuur bekend en kunnen ten delen volgens bekende methoden worden bereid, vergl. bijv. Chem. Abstr. 58, 12.544 b of Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 5/4, 171. (1960), bijvoorbeeld door bromering van de gesubstitueerde piperiden-(4)-hydrobromiden in ijskoud met broom. De aldus verkregen verbindingen van de formule II behoeven niet te worden afgescheiden, doch het ruwe reaktiemengsel kan onmiddellijk met een verbinding van de formule III worden omgeset. De toegepaste thioures of, thioaniden van de formule III zijn hetsij uit de literatuur bekend, hetzij kunnen op gebruiklijke wijze worden bereid (Houben Weyl, Methoden der organische Chemie, Band 2, 762 - 768, 884 - 897 (1955)).

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen nieuwe verbindingen en de suuren daarvan bezitten waardevolle therapeutische eigenschappen, zij werken in het bijzonder analgetisch, antihoest, kalmerend, antipyrotisch en antiflegmatisch.

De uitvinding wordt nader toegelicht door de volgende voorbeelden.

VOORBEELD 1

2-Amino-5-allyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo [5.4-c]pyridine

35 29,9 g (0,1 mol) 1-allyl-5-broom-piperiden-4-hydrobromide

(smeltpunt 100°) wordt met 7,6 g (0,1 mol) thioureum in 50 ml water 2½ uur op 60°C verwarmd, waarbij zich in de reaktieoplossing een pH 1 - 2 instelt. De gekoelde zure reaktieoplossing wordt driemaal met 50 ml chloroform geschud, waarbij nevenprodukten van de reaktie worden afgescheiden. De waterige fase wordt met 35 %'s natronloog sterk alkalisch gemaakt, daarbij scheidt zich het reaktieprodukt in kristallijne vorm af. Met behulp van aktieve kool wordt het ruwe produkt uit 100 ml isopropanol herkristalliseerd. Opbrengst 17,0 g, overeenkomend, met 87 % van de theorie. Smeltpunt 97°C.

Berekend: C 55,4 % H 6,72 %

Gevonden: C 55,5 % H 6,79 %

VOORBEELD II

2-p-broombenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinehydrochloride

Aan een oplossing van 5,9 g (0,02 mol) p-broombenzeensulfonylthioureum (smeltpunt 183 - 184°C), bereid door omzetting van p-broombenzeensulfonzuurchloride met dinatriumcyanamide in oplossing in water in p-broombenzeensulfonylcyanamide-natrium gevolgd door additie van zwavelwaterstof met behulp van een met zwaveldioxyde verzedigde oplossing van natriumthiosulfaat) in pyridine wordt 5,74 g (0,02 mol) 1-ethyl-3-broompiperidon-4-hydrobromide in gedeelten toegevoegd en het reaktiemengsel wordt vervolgens 15 minuten op het kokende waterbad verwarmd; daarna wordt het pyridine in vacuum afgedestilleerd.

Het daarbij ontstane olieachtige droge residu wordt met 20 ml ethanol fijngewreven, waarbij het reaktieprodukt als hydrobromide uitkristalliseert. Uit het ruwe produkt wordt met behulp van natronloog de base vrijgemaakt, die met soutzuur in het hydrochloride ervan kan worden omgezet, dat vervolgens uit een mengsel van methanol/water in de verhouding 1 : 5 wordt herkristalliseerd. Opbrengst 4,2 g, overeenkomend met 48 % van de theorie. Smeltpunt 250°C (ontleding).

Berekend: C 38,3 % H 3,90 %

Gevonden: C 37,8 % H 4,07 %

VOORBEELD III

2-p-Tolueensulfonamido-5-amyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinehydrochloride

35

10 g (0,03 mol) 1-anil-3-broompiperidon-4-hydrobromide (smeltpunt 100 - 103°C) wordt in 30 ml pyridine opgelost en in gedeelten gemengd met 6,9 g (0,03 mol) p-tolueensulfonylthioueum. Het reaktiemengsel wordt vervolgens 15 minuten op het waterbad verwarmd. Het reaktiemengsel wordt met 30 ml ethanol en 100 ml water gemengd en met sterk zoutzuur aangezuurd. Het neergeeslagen ruwe reaktieprodukt wordt na afsuigen met behulp van aktieve kool uit methanol herkristalliseerd. Opbrengst 6,5 g overeenkomend met 51% van de theorie
Smeltpunt = 238°C (ontl.)

10 Berekend: C 51,6% H 6,29%
Gevonden: C 51,5% H 6,31%

Volgens dezelfde methode worden de hieronder genoemde verbindingen bereid uit β -broompiperidon-(4)-hydrobromide of de op de plaats 1 gesubstitueerde derivaten daarvan en de overeenkomstige verbinding van de formule III; eenvoudigheidshalve werd in de onderstaande voorbeelden het broompiperidon steeds met A aangegeven, terwijl de eventueel aanwezige substituent zich op de plaats 1 bevindt:

VOORBEELD IV

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

20 Smeltpunt 269 - 270°C $C_6H_9N_3S \cdot 2HCl$
Berekend: C 51,6% H 4,64%
Gevonden: C 51,9% H 4,79%
(Uit 1-benzoyl-A en thioureum en daaropvolgende verzeping van het gevormde 2-amino-5-benzoyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridine met 10% zoutzuur),

VOORBEELD V

2-Amino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 171 - 173°C $C_7H_{11}N_3S$
Berekend: C 49,3% H 6,55%
Gevonden: C 49,4% H 6,51%
(uit 1-Methyl-A en Thioureum)

VOORBEELD VI

2-Amino-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 102 - 106°C $C_8H_{13}N_3S$

Berekend: C 52,5 % H 7,15 %

Gevonden: C 52,2 % H 7,15 %

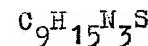
(uit 1-ethyl-A en Thioureum)

VOORBEELD VII

2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

5

Smeltpunt 74 - 76°C



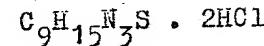
Berekend: C 54,9 % H 7,68 %

Gevonden: C 54,6 % H 7,74 %

(uit 1-Propyl-A en Thioureum)

10

Dihydrochloride: smeltpunt 235 - 236°C



Berekend: C 40,0 % H 6,36 %

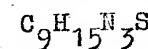
Gevonden: C 40,0 % H 6,59 %

VOORBEELD VIII

2-Amino-5-isopropyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

15

Smeltpunt 104 - 105°C



Berekend: C 54,9 % H 7,68 %

Gevonden: C 55,1 % H 8,09 %

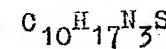
(uit 1-Isopropyl-A en Thioureum)

VOORBEELD IX

2-Amino-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

20

Smeltpunt 80°C



Berekend: C 56,9 % H 8,13 %

Gevonden: C 56,8 % H 8,10 %

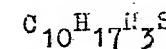
(uit 1-Butyl-A en Thioureum)

25

VOORBEELD X

2-Amino-5-isobutyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 104 - 106°C



Berekend: C 56,9 % H 8,13 %

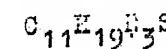
Gevonden: C 57,1 % H 8,36 %

30 (uit 1-Isobutyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XI

2-Amino-5-amyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 76 - 80°C



6 6 1 0 3 2 4

Berekend: C 58,7 % H 8,50 %

Gevonden: C 59,0 % H 8,47 %

(uit 1-Amyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XII

2-Amino-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

5 Smeltpunt 177°C C₁₂H₁₁N₃S

Berekend: C 60,3 % H 8,08 %

Gevonden: C 60,4 % H 7,96 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en Thioureum)

10 VOORBEELD XIII

2-Amino-5-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 220°C C₁₃H₁₅N₃S · 2HCl

Berekend: C 49,1 % H 5,38 %

15 Gevonden: C 49,3 % H 5,65 %

VOORBEELD XIV

2-Amino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 180°C C₁₄H₁₇N₃S

Berekend: C 64,9 % H 6,62 %

20 Gevonden: C 64,7 % H 6,58 %

(uit 1-fenethyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XV

2-Amino-5-benzoyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 225 - 227°C C₁₄H₁₅N₃S

25 Berekend: C 60,3 % H 5,05 %

Gevonden: C 60,0 % H 5,13 %

(uit 1-Benzoyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XVI

2-Amino-4.5.6-trimethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.3-c]7-

30 pyridine C₉H₁₅N₃S

Smeltpunt 184 - 185°C C₉H₁₅N₃S

Berekend: C 54,7 % H 7,65 %

Gevonden: C 54,8 % H 7,66 %

(uit 1.2.6-Trimethyl-3-broom-piperidon-(4)-hydrobromide en Thioureum)

VOORBEELD XVII

2-Amino-5-methyl-4.6-difenyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

5 Smeltpunt 219 - 220°C $C_{19}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 57,9 % H 5,36 %

Gevonden: C 57,8 % H 5,48 %

(uit 1-Methyl-2.6-difenyl-3-broom-piperidon-(4)-hydrobromide en
Thioureum)

10 VOORBEELD XVIII

2-Methylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridine

Smeltpunt 137 - 139°C $C_8H_{13}N_3S$

Berekend: C 52,5 % H 7,15 %

Gevonden: C 52,6 % H 7,38 %

15 (uit 1-Methyl-A en Methylthioureum)

VOORBEELD XIX

2-Ethylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridine

dihydrochloride

Smeltpunt 224 - 225°C $C_9H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

20 Berekend: C 40,0 % H 6,34 %

Gevonden: C 40,0 % H 6,41 %

(uit 1-Methyl-A en ethylthioureum)

VOORBEELD XX

2-Butylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridine

dihydrochloride

Smeltpunt 221 - 222°C $C_{11}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 44,3 % H 7,10 %

Gevonden: C 44,2 % H 7,14 %

(uit 1-Methyl-A en Butylthioureum)

30 VOORBEELD XXI

2-Allylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridine

dihydrochloride

Smeltpunt 203 - 207°C $C_{10}H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 42,6 % H 6,07 %

Gevonden: C 42,6 % H 6,17 %

(uit 1-Methyl-A en Allylthioureum)

VOORBEELD XXII

2-Fenylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 223 - 224°C

$C_{13}H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 49,1 % H 5,38 %

Gevonden: C 49,4 % H 5,59 %

(uit 1-Methyl-A en fenylnthioureum)

VOORBEELD XXIII

2-Butylamino-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 49 - 50°C

$C_{13}H_{21}N_3S$

Berekend: C 62,2 % H 8,30 %

Gevonden: C 61,7 % H 8,37 %

(uit 1-Allyl-A en Butylthioureum)

VOORBEELD XXIV

2-Ethylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 225°C

$C_{16}H_{21}N_3S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Berekend: C 48,5 % H 6,85 %

Gevonden: C 48,9 % H 6,95 %

(uit 1-Fenethyl-A en Ethylthioureum)

VOORBEELD XXV

2-Butylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridine

Smeltpunt 84 - 85°C

$C_{18}H_{25}N_3S$

Berekend: C 68,6 % H 7,95 %

Gevonden: C 68,4 % H 7,76 %

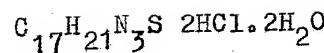
(uit 1-Fenethyl-A en Butylthioureum)

VOORBEELD XXVI

2-Allylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 221°C



Berekend: C 50,1 % H 6,55 %

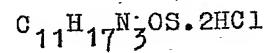
Gevonden: C 50,6 % H 6,32 %

(uit 1-Fenethyl-A en Allylthioureum)

VOORBEELD XXVII

5 2-Morfolino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

Smeltpunt 220 - 221°C



Berekend: C 49,7 % H 6,55 %

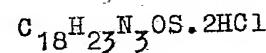
10 Gevonden: C 49,3 % H 6,51 %

(uit 1-Methyl-A en N-thiocarbamoyl-morfoline)

VOORBEELD XVIII

2-Morfolino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

15 Smeltpunt 217°C



Berekend: C 49,2 % H 6,60 %

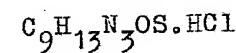
Gebonden: C 48,4 % H 6,10 %

(uit 1-Fenethyl-A en N-Thiocarbamoyl-morfoline)

VOORBEELD XXIX

20 2-Acetamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
hydrochloride

Smeltpunt 166 - 167°C



Berekend: C 38,0 % H 5,32 %

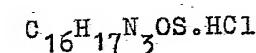
Gevonden: C 37,7 % H 5,69 %

25 (uit 1-Methyl-A en Acetylthioureum)

VOORBEELD XXX

2-Benzamido-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
hydrochloride

Smeltpunt 233°C



30 Berekend: C 57,2 % H 5,30 %

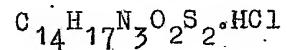
Gevonden: C 56,8 % H 5,50 %

(uit 1-Allyl-A en Benzoylthioureum)

VOORBEELD XXXI

2-p-Tolueensulfonamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c-7 pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 258 - 260°C.



5 Berekend: C 46,8 % H 5,04 %

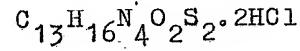
Gevonden: C 46,5 % H 5,09 %

(uit 1-Methyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XXXII

2-p-Aminobenzeensulfonamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7 pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 208 - 210°C



Berekend: C 39,3 % H 4,56 %

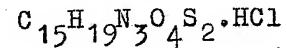
Gevonden: C 40,1 % H 4,96 %

(uit 1-Methyl-A en p-Aminobenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XXXIII

2-/-3.4-Dimethoxybenzeensulfonamido-7-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-7 pyridinehydrochloride

Smeltpunt 278 - 280°C



Berekend: C 44,4 % H 4,95 %

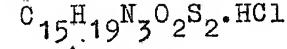
20 Gevonden: C 43,7 % H 4,92 %

(uit 1-Methyl-A en (3,4-Dimethoxybenzeensulfonyl)-thioureum)

VOORBEELD XXXIV

2-p-Tolueensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/-5.4-c-7-
pyridinehydrochloride

Smeltpunt 255 - 257°C



Berekend: C 48,1 % H 5,38 %

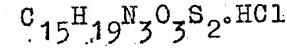
Gevonden: C 47,6 % H 5,39 %

(uit 1-Ethyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XXXV

2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7 pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250°C



Berekend: C 46,2 % H 5,16 %

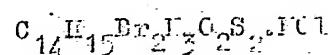
Gevonden: C 46,3 % H 5,40 %

(uit 1-Ethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XXXVI

5 2-2.4-Dibroombenzeensulfonamido7-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothia-
zolo5.4-c7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 257 - 258°C



Berekend: C 32,5 % H 3,10 %

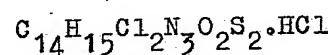
Gevonden: C 32,2 % H 3,18 %

10 (uit 1-Ethyl-A en (2,4-Dibroombenzoylsulfonyl)thioureum)

VOORBEELD XXXVII

2-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido7-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo5.4-c7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262 - 263°C



15 Berekend: C 39,2 % H 3,76 %

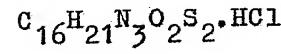
Gevonden: C 39,1 % H 3,75 %

(uit 1-Ethyl-A en (2.4-Dichloorbenzeensulfonyl)-thioureum)

VOORBEELD XXXVIII

2-p-Tolueensulfonamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
20 5.4-c7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 247 - 248°C



Berekend: C 49,5 % H 5,70 %

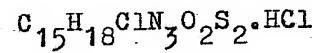
Gevonden: C 49,7 % H 5,76 %

(uit 1-Propyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

25 VOORBEELD XXXIX

2-p-Chloorbenzeensulfonamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
5.4-c7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 246 - 247°C



Berekend: C 44,2 % H 4,70 %

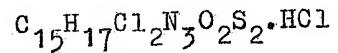
30 Gevonden: C 44,4 % H 4,90 %

(uit 1-Propyl-A en p-Chloorbenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XL

2-/-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250 - 252°C



Berekend: C 40,7 % H 4,08 %

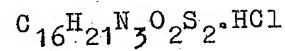
Gevonden: C 40,2 % H 4,28 %

(uit 1-Propyl-A en (2.4-Dichloorbenzeensulfonyl)-thioureum)

VOORBEELD XLI

p-Tolueensulfonamido-5-isopropyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262 - 263°C



Berekend: C 49,5 % H 5,72 %

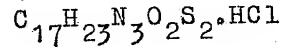
Gevonden: C 49,5 % H 5,84 %

(uit 1-Isopropyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLII

2-p-Tolueensulfonamido-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 230 - 232°C



Berekend: C 50,7 % H 6,02 %

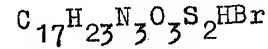
Gevonden: C 50,8 % H 6,22 %

(uit 1-Butyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLIII

2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 225 - 226°C



Berekend: C 44,2 % H 5,26 %

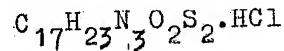
Gevonden: C 44,5 % H 5,44 %

(uit 1-Butyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLIV

2-p-Tolueensulfonamido-5-isobutyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 242°C



Berekend: C 50,7 % H 6,02 %

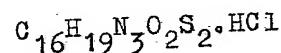
Gevonden: C 50,8 % H 6,12 %

(uit 1-Isobutyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLV

2-p-Tolueensulfonamido-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
5.4-c_7 pyridinehydrochloride

Smeltpunt 230 - 232 °C



Berekend: C 49,7 % H 5,20 %

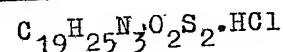
Gevonden: C 49,5 % H 5,23 %

10 (uit 1-Allyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVI

2-p-Tolueensulfonamido-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
5.4-c_7 pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240 °C



15 Berekend: C 53,3 % H 6,12 %

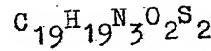
Gevonden: C 53,0 % H 6,15 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVII

2-p-Tolueensulfonamido-5-fenyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
5.4-c_7 pyridine

Smeltpunt 238 - 240 °C



Berekend: C 59,1 % H 4,97 %

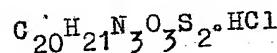
Gevonden: C 59,1 % H 4,84 %

(uit 1-Fenyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVIII

2-p-Tolueensulfonamido-5-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
5.4-c_7 pyridinehydrochloride

Smeltpunt 260 - 264 °C



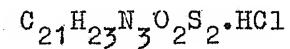
Berekend: C 55,0 % H 5,08 %

30 Gevonden: C 54,8 % H 4,90 %

(uit 1-Benzyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD II2-p-Tolueensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c_7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 246 - 248°C



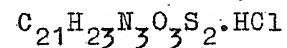
5 Berekend: C 56,0 % H 5,38 %

Gevonden: C 55,8 % H 5,29 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD L2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c_7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C



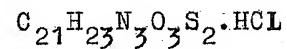
Berekend: C 54,0 % H 5,18 %

Gevonden: C 53,7 % H 5,45 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LI2-o-Methoxybenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c_7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 242 - 244°C



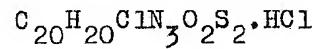
Berekend: C 54,0 % H 5,1 %

20 Gevonden: C 54,2 % H 5,26 %

(uit 1-Fenethyl-A en o-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LII2-p-Chloorbenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c_7pyridinehydrochloride

25 Smeltpunt 240°C



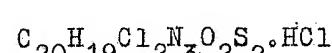
Berekend: C 51,0 % H 4,49 %

Gevonden: C 51,1 % H 4,46 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Chloorbenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LIII30 2-/-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido-7-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c_7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 265°C



Berekend: C 47,6 % H 4,0 %

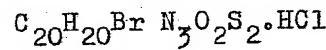
Gevonden: C 47,9 % H 4,19 %

(uit 1-Fenethyl-A en (2,4-Dichloorbenzeensulfonyl) thioureum)

VOORBEELD LIV

2-p-Broombenzeensulfonamido-5-fenethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo-
/-5,4-c/7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 235 - 236°C



Berekend: C 46,6 % H 4,12 %

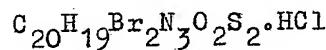
Gevonden: C 46,6 % H 4,12 %

10 (uit 1-Fenethyl-A en p-Broombenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LV

2-/-2,4-Dibroombenzeensulfonamido/-5-fenethyl-4,5,6,7-tetrahydro-
thiazolo/-5,4-c/7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C



15 Berekend: C 40,5 % H 3,39 %

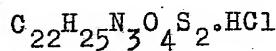
Gevonden: C 40,9 % H 3,52 %

(uit 1-Fenethyl-A en (2,4-Dibroombenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LVI

2-/-3,4-Dimethoxybenzeensulfonamido/-5-fenethyl-4,5,6,7-tetrahydro-
thiazolo/-5,4-c/7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 248°C



Berekend: C 53,2 % H 5,28 %

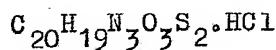
Gevonden: C 53,0 % H 5,45 %

(uit 1-Fenethyl-A en (3,4-Dimethoxybenzeensulfonyl)-thioureum)

25 VOORBEELD LVII

2-p-Tolueensulfonamido-5-benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo-
/-5,4-c/7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 98 - 100°C



Berekend: C 53,5 % H 4,48 %

30 Gevonden: C 53,9 % H 4,76 %

(uit 1-Benzoyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD LVIII

2-Guanidino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 210 - 211°C $C_{10}H_{17}N_5S$

Berekend: C 50,2% H 7,16%

Gevonden: C 50,5% H 7,18%

(uit 1-Propyl-A en Thiocarbamoylguanidine)

VOORBEELD LIX

2-p-Aminobenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 224 - 226°C $C_{20}H_{22}N_4O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 53,2% H 5,14%

Gevonden: C 53,4% H 5,37%

(uit 1-Fenethyl-A en p-Aminobenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LX

2-Amino-5-ter.butyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 223 - 225°C $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 42,3% H 6,75%

Gevonden: C 42,3% H 6,95%

(uit 1 ter.Butyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXI

2-Amino-5-ethyl-7-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridine

Smeltpunt 98 - 100°C $C_9H_{15}N_3S$

Berekend: C 54,8% H 7,67%

Gevonden: C 54,5% H 7,72%

(uit 1-Ethyl-3-methyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXII

2-Amino-5-acetyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7pyridine-

hydrochloride

Smeltpunt 106°C $C_8H_{11}N_3OS$

Berekend: C 41,10% H 5,17%

Gevonden: C 40,70% H 5,38%

(uit 1 Acetyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXIII

2-Amino-5-2-fenoxyethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 228 - 229°C

$C_{14}H_{17}N_3SO \cdot 2HCl$

5 Berekend: C 48,2% H 5,5%

Gevonden: C 48,2% H 5,4%

(uit 1-2-fenoxyethyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXIV

2-Amino-5-2-p-chloorfenzyl-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 191 - 192°C

$C_{14}H_{16}ClN_3S$

Berekend: C 57,2% H 5,5%

Gevonden: C 57,4% H 5,5%

(uit 1-2-p-Chloorfenzyl-ethyl-A en Thioureum)

15 VOORBEELD LXV

2-Amino-5-p-tolueensulfonyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 182 - 183°C

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$

Berekend: C 50,5% H 4,90%

20 Gevonden: C 50,5% H 5,16%

(uit 1-p-Tolueensulfonyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXVI

2-Amino-5-cyclopropylcarbonyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 163 - 165°C

$C_{10}H_{13}N_3OS$

Berekend: C 54,2% H 5,82%

Gevonden: C 54,3% H 5,53%

(uit 1-Cyclopropylcarbonyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXVII

30 2-Cyclopropylcarbamido-5-cyclopropylcarbonyl-4.5.6.7-tetrahydro-

thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 210°C

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$

Berekend: C 57,6 % H 5,89 %

Gevonden: C 57,3 % H 6,10 %

(uit 2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine en
Cyclopropylcarbonzuurchloride)

VOORBEELD LXVIII

2-Acetamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinehydrochloride

Smeltpunt 305 - 306°C

$C_{11}H_{17}N_3OS \cdot HCl$

Berekend: C 48,0 % H 6,59 %

Gevonden: C 48,2 % H 6,62 %

(uit 2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7pyridine en
Acetanhydride)

VOORBEELD LXIX

2-(p-Chloorbenzoylamido)-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 275 - 277°C

$C_{16}H_{18}ClN_3OS \cdot HCl$

Berekend: C 51,60 % H 5,14 %

Gevonden: C 51,90 % H 5,31 %

(uit 2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7pyridine
en p-Chloorbenzoylchloride in Pyridine)

VOORBEELD LXX

2-Ethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 220 - 221°C

$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 42,2 % H 6,72 %

Gevonden: C 41,65 % H 7,08 %

(uit 1-Propyl-A en N-Methylthioureum)

VOORBEELD LXXI

2-Ethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 228 - 229°C

$C_{11}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 44,3 % H 7,09 %

Gevonden: C 44,4 % H 6,95 %

(uit 1-Propyl-A en N-ethyl-thioureum)

VOORBEELD LXXII2-Propylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride

5 Smeltpunt 231 - 232°C $C_{12}H_{21}N_3S$
 Berekend: C 46,2% H 7,52%
 Gevonden: C 45,7% H 7,30%
 (uit 1-Propyl-A en N-Propyl-thioureum)

VOORBEELD LXXIII2-Allylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride

10 Smeltpunt 224, - 225°C $C_{12}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$
 Berekend: C 46,5% H 8,81%
 Gevonden: C 46,2% H 8,79%
 (uit 1-Propyl-A en N-Allyl-thioureum)

15 VOORBEELD LXXIV
2-Cyclohexylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride
 Smeltpunt 230 - 232°C $C_{15}H_{25}N_3S \cdot 2HCl$
 Berekend: C 51,2% H 7,72%
 20 Gevonden: C 51,1% H 7,64%
 (uit 1-Propyl-A en N-Cyclohexylthioureum)

25 VOORBEELD LXXV
2-Anilino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride
 Smeltpunt 224 - 226°C $C_{15}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$
 Berekend: C 52,0% H 6,1%
 Gevonden: C 51,9% H 6,0%
 (uit 1-Propyl-A en N-fenyl-thioureum)

30 VOORBEELD LXXVI
2-[2-Fenylethylamino]-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride
 Smeltpunt 237 - 238°C $C_{17}H_{23}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 54,6 % H 6,73 %

Gevonden: C 54,8 % H 6,95 %

(uit 1-Propyl-A en N-2-fenylethyl-thioureum)

VOORBEELD LXXVII

5 2-Morfolino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 227. - 233 °C

$C_{13}H_{21}N_3OS \cdot 2HCl$

Berekend: C 45,9 % H 6,8 %

Gevonden: C 45,7 % H 6,8 %

10 (uit 1-Propyl-A en Thiocarbamylmorpholine)

VOORBEELD LXXVIII

2-p-Broombenzeensulfonamido-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-

pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262 °C

$C_{12}H_{12}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

15 Berekend: C 35,0 % H 3,19 %

Gevonden: C 35,2 % H 3,25 %

(uit 1-Acetyl-A en N-p-Broombenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine en Hydrolyse van het gevormde 2-(p-Broombenzeensulfonamido-5-acetyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridine in zuur Medium)).

20 VOORBEELD LXXIX

2-p-Broombenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250 °C

$C_{14}H_{16}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 38,45 % H 3,90 %

25 Gevonden: C 37,9 % H 4,07 %

(uit 1-Ethyl-A en N-p-Broombenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine).

VOORBEELD LXXX

2-p-Methylthio-benzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-5.4-c-pyridinehydrochloride

30 Smeltpunt 240. - 242 °C

$C_{15}H_{19}N_3O_2S_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Berekend: C 42,50 % H 5,23 %

Gevonden: C 42,90 % H 5,14 %

(uit 1-Ethyl-A en N-p-Methylthio-benzeensulfonyl-thioureum in

Pyridine)

VOORBEELD LXXXI

2- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido \backslash -5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo \backslash -5.4-c \backslash pyridinehydrochloride

5 Smeltpunt 150. - 151°C $C_{15}H_{19}N_3O_4S_3 \cdot HCl$
 Berekend: C 41,4% H 4,60%
 Gevonden: C 41,7% H 4,75%
 (uit 1-Ethyl-A en N- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl \backslash -thioureum in Pyridine)

10 VOORBEELD LXXXII
2- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido \backslash -5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo \backslash -5.4-c \backslash pyridinehydrochloride

15 Smeltpunt 197°C $C_{16}H_{21}N_3O_4S_3 \cdot HCl$
 Berekend: C 42,5% H 4,91%
 Gevonden: C 42,7% H 5,05%
 (uit 1-Propyl-A en N- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl \backslash -thioureum in \backslash -5.4-c-7 Pyridine)

20 VOORBEELD LXXXIII
2-p-Broombenzeensulfonamido-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo \backslash -5.4-c \backslash pyridinehydrochloride

25 Smeltpunt 252°C $C_{18}H_{22}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$
 Berekend: C 43,8% H 4,68%
 Gevonden: C 43,9% H 4,86%
 (uit 1-Cyclohexyl-A en N- \backslash -p-Broombenzeensulfonyl \backslash -thioureum in Pyridine)

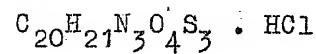
30 VOORBEELD LXXXIV
2- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido \backslash -5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo \backslash -5.4-c \backslash pyridinehydrochloride

Smeltpunt 248°C $C_{19}H_{25}N_3O_4S_3 \cdot HCl$
 Berekend: C 46,3% H 5,32%
 Gevonden: C 45,9% H 5,34%
 (uit 1-Cyclohexyl-A en N- \backslash -m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl \backslash -thioureum in Pyridine)

VOORBEELD LXXXV

2-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-5-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 244°C



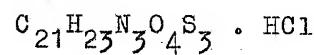
5 Berekend: C 48,0 % H 4,43 %

Gevonden: C 47,8 % H 4,48 %

(uit 1-Benzyl-A en N-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-thioureum)VOORBEELD LXXXVI

2-p-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 225°C



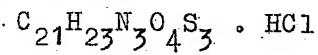
Berekend: C 49,1 % H 4,70 %

Gevonden: C 49,0 % H 4,85 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-thioureum in
15 Pyridine)VOORBEELD LXXXVII

2-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 210 - 212°C



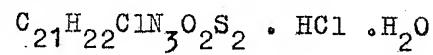
20 Berekend: C 49,1 % H 4,71 %

Gevonden: C 48,7 % H 4,79 %

(uit 1-Fenethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido-thioureum in
Pyridine)VOORBEELD LXXXVIII

2-p-Tolueensulfonamido-5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-5.4-c-pyridinehydrochloridehydraat

Smeltpunt 230 - 231°C



Berekend: C 50,2 % H 5,02 %

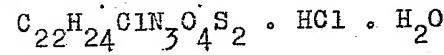
Gevonden: C 50,7 % H 4,94 %

30 (uit 1-p-Chloorfenyl-A en p-Tolueensulfonamido-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD LXXXIX

2-/3.4-Dimethoxybenzeensulfonamido/-5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloridehydraat

Smeltpunt 233,5°C



5 Berekend: C 48,2% H 4,96%

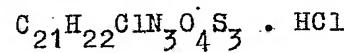
Gevonden: C 48,0% H 4,85%

(uit 1-p-Chloorfenethyl-A en 3.4-Dimethoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XC

2-/p-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido/-5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 251 - 252°C



Berekend: C 46,0% H 4,22%

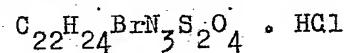
Gevonden: C 46,2% H 4,29%

(uit 1-p-Chloorfenethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonylthioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCII

2-/p-Broombenzeensulfonamido/-5/3.4-dimethoxy-fenethyl/-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C



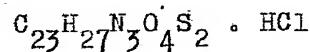
20 Berekend: C 45,8% H 4,38%

Gevonden: C 45,2% H 4,52%

(uit β/3.4-Dimethoxyfenyl-ethyl-A en p-Broombenzeensulfonylthioureum in Pyridine)VOORBEELD XCIII

2-/p-Tolueensulfonamido/-5/3.4-dimethoxy-fenethyl/-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 252°C



Berekend: C 54,1% H 5,53%

Gevonden: C 53,7% H 5,60%

30 (uit β-3.4-Dimethoxy-fenyl-ethyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCIII

2-["p-Tolueensulfonamido]-5-["(a)-fenethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/[5.4-c]pyridinehydrochloridesemihydraat

Smeltpunt 238°C $C_{21}H_{23}N_3O_2S_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

5 Berekend: C 54,9% H 5,49%

Gevonden: C 54,9% H 5,49%

(uit α -Fenylethyl-A u. p-Tolueensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCIV

2-["p-Broombenzeensulfonamido]-5-["(a)-Fenethyl]-4.5.6.7-tetra-
hydro-thiazolo/[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238°C $C_{20}H_{20}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 46,7% H 4,10%

Gevonden: C 46,4% H 4,17%

(uit α -Fenethyl-A en p-Broombenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCV

2-["m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-["(a)-fenyl-ethyl]-
4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 236. - 237°C $C_{21}H_{23}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 49,1% H 4,71%

20 Gewonden: C 49,2% H 4,78%

(uit 1-(α)-Fenyl-ethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCVI

2-["p-Methoxybenzeensulfonamido]-5-["(a)-fenethyl]-4.5.6.7-
tetrahydro-thiazolo/[5.4-c]pyridinehydrochloridesemihydraat

Smeltpunt 230°C $C_{21}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

Berekend: C 53,0% H 5,31%

Gevonden: C 52,9% H 5,35%

(uit α -fenyl-ethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCVII

2-Tetramethyleenimino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 225°C

 $C_{13}H_{21}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 48,1% H 7,15%

Gevonden: C 48,1% H 7,17%

(uit n-Propyl-A en N.N-Tetramethyleenthioureum)

5

VOORBEELD XCVIII2-Hexamethyleenimino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c/7pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 208°C

 $C_{15}H_{25}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 51,2% H 7,73%

10

Gevonden: C 51,3% H 7,82%

(uit n-Propyl-A en N.N-Hexamethyleeniminothioureum)

VOORBEELD IC2/-N-Methylpiperazino7-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c/7pyridinetrihydrochloride

15

Smeltpunt 224°C

 $C_{14}H_{24}N_3S \cdot 3 HCl$

Berekend: C 43,1% H 6,98%

Gevonden: C 42,7% H 7,35%

(uit n-Propyl-A en N_4 -Thiocarbamoyl- N_1 -methyl-piperazine)VOORBEELD C

20

2-Diethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/-5.4-c/7-
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 188. - 190°C

 $C_{13}H_{23}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 47,9% H 7,73%

Gevonden: C 47,5% H 8,06%

25

(uit n-Propyl-A en N.N-Diethylthioureum)

VOORBEELD CI2/-N-methyl-cyclohexylamino7-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c/7pyridinehydrochloride

Smeltpunt 224°C

 $C_{16}H_{27}N_3S \cdot HCl$

30

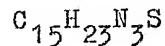
Berekend: C 58,1% H 8,55%

Gevonden: C 57,7% H 8,41%

(uit n-Propyl-A en N-Cyclohexyl-N-methyl-thioureum)

VOORBEELD CII2-Diallylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinepyridine

Smeltpunt 20°C



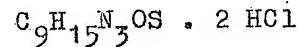
5 Berekend: C 64,9 % H 8,35 %

Gevonden: C 64,4 % H 8,46 %

(uit n-Propyl-A en N,N-Diallylthioureum)

VOORBEELD CIII2-Amino-5-[2-Methoxy-ethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinepyridinedihydrochloride

Smeltpunt 205°C



Berekend: C 37,8 % H 5,98 %

Gevonden: C 37,7 % H 6,14 %

(uit [2-Methoxy-ethyl]-A en Thioureum)

Therapeutische toepassingsvoorbeeldenvan 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydro-chloride

Gemiddelde enkele dosis voor volwassenen 5 mg, voor kinderen 1 mg.

Gemiddelde dosis per dag voor volwassenen 15 - 60 mg.

20 A) Toedieningsvormen voor volwassenen1) Dragées met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochlorideSamenstelling

1 dragéekern bevat

25	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
	Melksuiker	33,5 mg
	Maiszetmeel	10,0 mg
	Gelatine	1,0 mg
30	Magnesiumstearaat	0,5 mg
		50,0 mg

Bereidingswijze

Het mengsel van de werkzame stof met melksuiker en maiszetmeel

6610324

wordt met een 10 %'s oplossing van gelatine in water door een zeef met mazen van 1 mm verkorreld, bij 40°C gedroogd en nogmaals door deze zeef gewreven. Het aldus verkregen korrelvormige produkt wordt met magnesiumstearaat gemengd en tot drageekernen geperst.

5 De bereiding moet in verduisterde ruimten worden uitgevoerd.

Kerngewicht	50 mg
Stempel:	5 mm, gewelfd

10 De aldus verkregen drageekernen worden op bekende wijze van een bekleding voorzien, die in wezen in suiker en talk bestaat. De gerede dragees worden met behulp van bijenwas gepolijst.

10	Drageegewicht:	100 mg
	2) Druppels met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride per 1 ml	

Samenstelling

15	100 ml Dappeloplossing bevatten:	
	p-Oxybenzoëzuurmethylester	0,035 g
	p-Oxybenzoëzuurpropylester	0,015 g
	Anijsolie	0,05 g
	Menthol	0,06 g
20	Ethanol zuiver	10,0 g
	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride	0,5 g
	Citroenzuur	0,7 g
	Natriumfosfaat sec. . 2 H ₂ O	0,3 g
25	Natriumcyclamaat	1,0 g
	Glycerol	15,0 g
	Gedest. water	ad 100,0 ml

Bereidingswijze

30 De p-oxybenzoëzuurester, anijsolie en menthol worden in ethanol opgelost (oplossing A).

De bufferstoffen, de werkzame stof en natriumcyclamaat worden in gedestilleerd water opgelost en glycerol wordt toegevoegd (oplossing B).

35 Oplossing A wordt in oplossing B geroerd en het mengsel met gedestilleerd water tot het aangegeven volume aangevuld. De gerede drup-

peloplossing wordt door een filter gefiltreerd. De bereiding en het in flessen doen van de druppeloplossing moet plaats vinden onder afscherming van lucht en onder een schutgas. 1 ml druppeloplossing bevat 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride.

5 3) Zetpillen met 10 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride

Een zetpil bevat:

10 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride	10,0 mg
Pilmassa (bij voorbeeld Witepsol W 45)	1690,0 mg
	1700,0 mg

Bereidingswijze

De fijnverpoederde stof wordt met behulp van een dompelhomogenisator in de gesmolten en op 40°C gekoelde zetpilmassa geroerd.

15 De massa wordt bij 35°C in enigszins voorgekoelde vormen uitgegoten.

Pilgewicht: 1,7 g

4) Ampullen met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride

20 Een ampul bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
Citroenzuur	7,0 mg
Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	3,0 mg
25 Natriumpyrosulfiet	1,0 mg
Gedest. water	ad 1,0 ml

Bereidingswijze

In uitgekookt en onder begassen met CO₂ gas afgekoeld water worden de bufferstoffen, de werkzame stof en het natriumpyrosulfiet na elkaar opgelost. Men vult tot het aangegeven volume aan met gedestilleerd water en filtreert tot de oplossing vrij is van pyrogeen.

Vullen: in bruine ampullen onder schutgas

Sterilisatie: 20 minuten bij 120°C.

De bereiding en het in ampullen brengen van de oplossing moeten

in verduisterde ruimten worden uitgevoerd.

B) Toedieningsvormen voor kinderen

1) Dragées met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride

Een dragéekern bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride	1,0 mg
Melksuiker	35,5 mg
Maiszetmeel	12,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magnesiumstearaat	0,5 mg
	50,0 mg

Bereidingswijze

Analoog aan punt A/1

Kerngewicht:	50 mg
Stempel:	5 mm, gewelfd
Dragéegewicht:	100 mg

2) Siroop met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-

pyridinedihydrochloride per 5 ml

20 Samenstelling:

100 ml bevatten:	
2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride	0,02 g
Suiker	70,0 g
Citroenzuur	0,7 g
Natriumfosfaat sec. . $2\text{H}_2\text{O}$	0,3 g
p-Oxybenzoëzuurmethylester	0,07 g
p-Oxybenzoëzuurpropylester	0,03 g
Levensmiddelrood	0,007g
Levensmiddelgeel	0,023g
Frambozenaroma nat.	0,6 g
Ethanol zuiver	2,0 g
Gedest. water	ad 100,0 ml

Bereidingswijze

Gedestilleerd water wordt op 80°C verwarmd en daarin worden achter elkaar de p-oxybenzoëzuurester, de bufferstoffen, de werkzame stof, de kleurstoffen en suiker opgelost. Men voegt het frambozenaroma en ethanol toe en vult aan tot het aangegeven volume. De bereiding en het in flessen doen van deze siropen moeten worden uitgevoerd onder bescherming tegen licht en onder schutgas.

5 5 ml siroopoplossing bevatten 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7-pyridinedihydrochloride.

10 3) Zetpillen met 2 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/-5.4-c-7-
pyridinedihydrochloride

Een zetpil bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c-7-pyridinedihydrochloride 2,0 mg

15 Staafjesmassa (bijvoorbeeld Witepsol W 45) 980 mg

1000,0 mg

Bereidingswijze

Analoog aan punt A/3

Pilgewicht: 1,0 g

20 C) Toedieningsvormen voor zuigelingen

1) Siroop met 0,5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/-5.4-c-7-

pyridinedihydrochloride per 5 ml

Samenstelling:

100 ml siroop bevatten:

	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- /-5.4-c/ pyridinedihydrochloride	0,01 g
	Suiker	70,0 g
	Citroenzuur	0,7 g
5	Natriumfosfaat sec. .2H ₂ O	0,3 g
	p-Oxybenzoëzuurmethylester	0,07 g
	p-Oxybenzoëzuurpropylester	0,03 g
	Levensmiddelrood	0,007 g
	Levensmiddelgeel	0,023 g
10	Frambozenaroma nat.	0,6 g
	Ethanol zuiver	2,0 g
	Gedest. water	ad 100,0 ml
	<u>Bereidingswijze</u>	
	Analoog aan punt B/2	
15	5 ml siroop bevatten 0,5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- /-5.4-c/ pyridinedihydrochloride	
	2) Zetpillen met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/-5.4-c/- pyridinedihydrochloride	
	Een zetpil bevat:	
20	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- /-5.4-c/ pyridinedihydrochloride	1,0 mg
	Staafjesmassa (bij voorbeeld Witepsol W 45)	999,0 mg
		1000,0 mg
25	<u>Bereidingswijze</u>	
	Analoog aan punt A/3	
	Pilgewicht:	1,0 g
	D) <u>Combinatiepreparaten</u>	
	1) Zetpillen met 10 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- /-5.4-c/ pyridinedihydrochloride en 200 mg butazolidine	
30	1 Pil bevat:	
	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- /-5.4-c/ pyridinedihydrochloride	10,0 mg
	Butazolidine	200,0 mg
35	Pilmassa (bij voorbeeld Witepsol W 45)	1510,0 mg 1720,0 mg

Bereidingswijze:

Analoog aan punt A/3

Pilgewicht: 1,72 g.

2) Siroop met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride, 40 mg 1-(p-chloorfenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylaminobutanol-(2)-hydrochloride en 5 mg codeinefosfaat per 10 ml

Samenstelling:

100 ml siroop bevatten:

10	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride	0,05 g
	1-(p-Chloorfenyl)-2,3-dimethyl-4-dimethylaminobutanol-(2)-hydrochloride	0,4 g
	Codeïnefosfaat	0,05 g
15	Suiker	65,0 g
	Citroenzuur	0,7 g
	Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	0,3 g
	Natriumbenzoaat	0,2 g
	Ammoniumchloride	0,7 g
20	Levensmiddelrood	0,007g
	Levensmiddelgeel	0,023g
	Frambozenaroma nat.	0,6 g
	Ethanol zuiver	2,0 g
	Gedest. water	ad 100,0 ml

Bereidingswijze:

40 ml water worden op 80°C verwarmd en daarin wordt de suiker opgelost. De siroop wordt afgekoeld en gefiltreerd. In het overige water worden achter elkaar de bufferstoffen, natriumbenzoaat, ammoniumchloride en kleurstoffen en de werkzame stoffen opgelost en met de suikersiroop gemengd. Vervolgens voegt men frambozenaroma alsmede ethanol toe en men filtreert de siroop door een filter. De bereiding en het in flessen doen van de siroop moeten onder afscherming van licht en onder een schutgas plaatsvinden.

10 ml siroop bevatten 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]7-pyridinedihydrochloride, 40 mg 1-(p-chloorfenyl)-2.3-dimethyl-

4-dimethyl-aminobutanol-(2)-hydrochloride en 5 mg codeïnefosfaat.

3) Dragées met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7pyridinedihydrochloride, 25 mg 2.6-bis(diethanol-
amino)-4.8-dipiperidino-pyrido/-5.4-c-7pyrimidine en
0,25 mg digoxine

5

1 Dragéekern bevat:

10

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- /-5.4-c-7pyridinedihydrochloride	5,0 mg
2.6-bis(diethanolamino)-4.8-dipiperidi- nopyrido/-5.4-c-7pyridine	25,0 mg
Digoxine	0,25 mg
Melksuiker	61,75 mg
Aardappelzetmeel	25,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
Magnesiumsteäraat	1,0 mg
	120,0 mg

15

Bereidingswijze

Het intensieve mengsel van de werkzame stoffen met melksuiker en aardappelzetmeel wordt met een oplossing van 10 % van het polyvinylpyrrolidon in ethanol verkorreld door een zeef met mazen van 1,5 mm, bij 40°C gedroogd en nog eens door een zeef gewreven met mazen van 1 mm. Het aldus verkregen verkorrelde produkt wordt met magnesiumsteäraat gemengd en tot dragéekernen geperst.

25

Kerngewicht: 120 mg

Stempel: 7 mm, gewelfd

De aldus verkregen dragéekernen worden op bekende wijze voorzien van een bekleding, die hoofdzakelijk uit suiker en talk bestaat. De gerede dragées worden met behulp van bijenwas gepolijst.

30

Dragéegewicht: 200 mg

4) Gelatine steekcapsules met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/-5.4-c-7pyridinedihydrochloride en 10 mg codeïnefosfaat

Een capsule bevat:

6 6 1 0 3 2 4

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- /-5.4-c-7-pyridinedihydrochloride	5,0	mg
Codinefosfaat	10,0	mg
Wijnsteenzuur	1,0	mg
5 Maiszetmeel	84,0	mg
	100,0	mg

Bereidingswijze:

De stoffen worden intensief gemeng en in ondoorzichtige capsules van de juiste grootte gebracht.

10 Capsulevulling: 100 mg

5) Ampullen met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/-5.4-c-7-
pyridinedihydrochloride en 100 mg dolantine

Een ampul bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- /-5.4-c-7-pyridinedihydrochloride	5,0	mg
Dolantine	100,0	mg
Citroenzuur	10,5	mg
Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	4,5	mg
Natriumpyrosulfiet	1,0	mg
20 Gedest. water	ad	2,0 ml

Bereidingswijze:

Analoog aan punt A/4

Vulling: in bruine ampullen onder schutgas

Sterilisatie: 20 minuten bij 120°C

25 6) Dépotdragées met 15 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-7-pyridinedihydrochloride

Samenstelling:

Een dragéekern bevat:

5	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	10,0 mg
	Carboxymethylcellulose	35,0 mg
	Polyvinylacetaat	4,8 mg
	Magnesiumstearaat	0,2 mg
		50,0 mg

10	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride in de bekleding van de dragée	5,0 mg
----	---	--------

Bereidingswijze:
10 De werkzame stof en carboxymethylcellulose worden gemengd en met een oplossing van 25 % polyvinylacetaat in aceton door een zeef met mazen van 1 mm verkorrelld. Het bij 40°C gedroogde verkorrelde produkt wordt nogmaals door deze zeef gezeefd en met magnesiumstearaat gemengd. Het mengsel wordt tot dragéekernen geperst.

15 Kerngewicht: 50 mg
Stempel: 5 mm, gewelfd

De aldus bereide dragéekernen worden op bekende wijze van een bekleding voorzien, die in wezen uit suiker en talk bestaat.

20 Aan het begin van deze bewerking wordt zoveel 66 %'s poeder van de werkzame stof met talk op de in de ketel roterende, vochtige dragéekernen gehaakt als overeenkomst met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride per dragée. De dragées worden met behulp van bijenwas gepolijst.

25 Dragéegewicht: 100 mg

CONCLUSIES

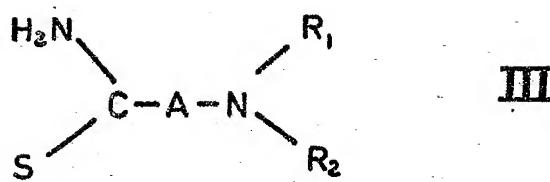
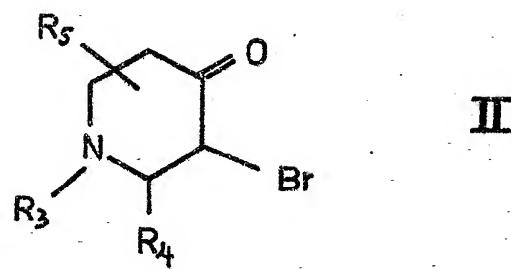
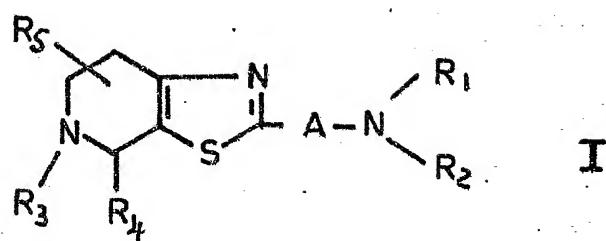
1. Werkwijze ter bereiding van een nieuw 4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridine van de algemene formule I, waarin R₁ een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 9 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen, een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbonzuur of sulfonzuur, een carbamoylrest of een amidinorest voorstelt, R₂ een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen

gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest of gezamen met het stikstofatoom en R₁ een heterocyclische ring voorstelt, die eventueel kan zijn onderbroken door een verder heteroatoom, en/of door een hydroxylgroep, een lager-alkyl- of fenylgroep kan zijn gesubstitueerd, R₃ een waterstofatoom, een alkylrest met 5 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen of een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch 10 of aromatisch carbonzuur of sulfonyzuur, een carbamoyl-, thiocarbamoyl- of amidinorest voorstelt, waarbij de bij de definitie van de resten R₁ - R₃ genoemde alkylresten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn door een hydroxyl-, alkoxyl- of cycloalkylgroep, een carboxyl-, carbalkoxy- of aminocarbonylgroep en de aromatische ringen eventueel kunnen zijn 15 gesubstitueerd door halogeenatomen, hydroxyl-, alkyl-, alkoxyl-, alkylthio-, alkylsulfonyl-, alkyleendioxy-, amino-, alkylamino-, acylamino- of aminosulfonylgroepen, R₄ en R₅ die al of niet hetzelfde kunnen zijn waterstofatomen, lager- alkyl-, aryl- of aralkylresten voorstellen en A een koolstof-stikstofverbinding of een tweewaardige 20 alifatische koolwaterstofrest met 1 - 3 koolstofatomen voorstelt en van de zouten daarvan met fysiologisch verenigbare anorganische of organische zuren, met het kenmerk, dat men een halogeenwaterstofzuur zout van een 3-broompiperidon-(4) van de formule II, waarin R₃ - R₅ de hierboven aangegeven betekenis hebben omzet met een thioureum of 25 een thioamide van de formule III, waarin A, R₁ en R₂ de hierboven aangegeven betekenis hebben, met voordeel in een oplosmiddel bij temperaturen tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel, eventueel bij aanwezigheid van een zuurbindend middel en, ingeval een verbinding wordt verkregen, waarin R₃ een van de 30 genoemde acylresten van een alifatisch of aromatisch carbonzuur voorstelt en R₁ een andere betekenis heeft als die van een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbonzuur deze eventueel door hydrolyse op gebruikelijke wijze omzet in een verbinding, waarin R₃ waterstof voorstelt en/of ingeval een verbinding wordt verkregen, waarin R₃ waterstof voorstelt, deze eventueel op gebruikelijke wijze omzet in 35

een verbinding, waarin R_3 de andere hierboven aangegeven betekenis sen met uitzondering van een arylrest bezit en/of de verkregen verbinding, eventueel op gebruikelijke wijze met een fysiologisch verenigbaar anorganisch of organisch zuur in een zout omzet.

5 2. Gedoseerd farmaceutisch preparaat met analgetische, antihoest, kalmerende, antipyretische en antiflogistische werking verkregen door op in de farmacie gebruikelijke wijze één of meer van de volgens conclusie 1 verkregen verbindingen in een voor genoemde therapeutische werking geschikte vorm te brengen.

10 3. Werkwijzen in hoofdzaak zoals beschreven in de beschrijving en de voorbeelden.



6610324

Dr. Karl Thomae
Gesellschaft mit beschränkter Haftung